

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平6-99457

(24) (44) 公告日 平成6年(1994)12月7日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 9/6561		Z 9155-4H		
A 6 1 K 31/675	ADD	9454-4C		
	ADF			

請求項の数4 (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平1-206413

(22) 出願日 平成1年(1989)8月9日

(65) 公開番号 特開平2-138288

(43) 公開日 平成2年(1990)5月28日

(31) 優先権主張番号 特願昭63-201535

(32) 優先日 昭63(1988)8月12日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願昭63-201536

(32) 優先日 昭63(1988)8月12日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 999999999

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 磯村 八州男

茨城県北相馬郡守谷町薬師台3-4-8

(72) 発明者 竹内 誠

茨城県つくば市春日2-35-2 エトワール春日206

(72) 発明者 阿部 哲士

茨城県つくば市春日2-35-2 エトワール春日401

(74) 代理人 弁理士 長井 省三

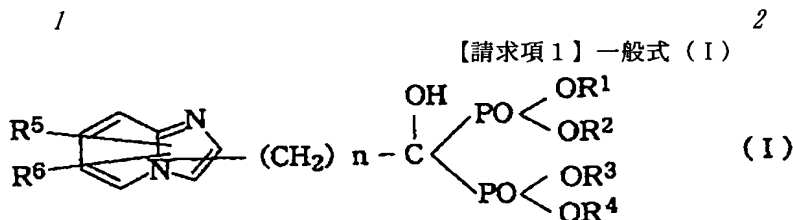
審査官 一色 由美子

(56) 参考文献 特開 昭63-154692 (J P, A)

特開 昭63-150292 (J P, A)

(54) 【発明の名称】 ヘテロ環ビスフォスホン酸誘導体およびその医薬

【特許請求の範囲】



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>; 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>; 水素原子又は低級アルキル基

n; 0又は1)

で示されるヘテロ環ビスフォスホン酸誘導体又はその塩

【請求項2】 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)

【請求項1】 一般式 (I)

エタン-1, 1-ビス (フォスホン酸) である請求項

(1) 記載の化合物又はその塩

【請求項3】 請求項 (1) 記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。

【請求項4】 請求項 (2) 記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。

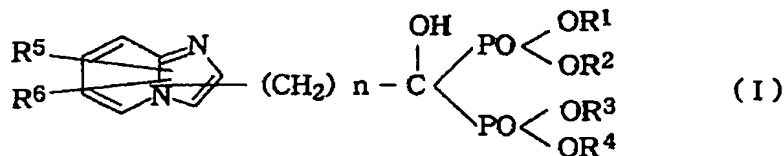
【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

本発明は下記一般式 (I) で示されるヘテロ環ビスフォ

(2)

スフオン酸誘導体またはその塩並びに該化合物を有効成分とする骨吸収抑制剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

$R^1, R^2, R^3, R^4$ ; 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

$R^5, R^6$ ; 水素原子又は低級アルキル基  
 $n$ ; 0又は1)

(従来の技術)

従来、ビスフォスホン酸誘導体として種々の化合物が合成されてきたが、本発明の如きヘテロ環を有する化合物は知られていない。

(解決手段)

本発明者等は頭記一般式 (I) で示される化合物又はその塩が新規化合物であること、並びに動物試験の結果骨吸収抑制効果を有し、骨吸収に起因する高カルシウム血症を抑制することを知り本発明を完成した。

即ち、本発明は頭記一般式 (I) で示されるヘテロ環ビスフォスホン酸誘導体又はその塩並びに該化合物を有効成分とする骨吸収抑制剤に関する。

本発明の一般式の基の定義において「低級」とは特に断らない限り炭素数 1 乃至 5 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル基」としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基

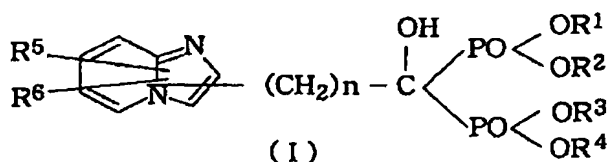
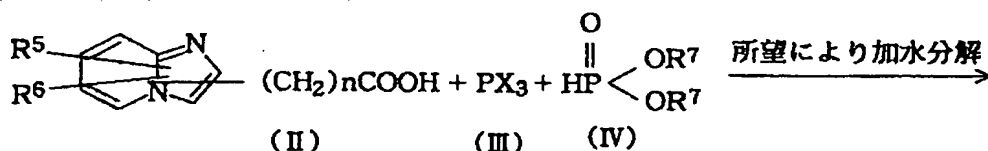
※基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル (アミル) 基、イソペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられる。

10 また、本発明化合物 (I) においては  $R^1$  乃至  $R^4$  が共に低級アルキル基であるテトラエステル、あるいは  $R^1$  乃至  $R^4$  の 1 乃至 3 個が低級アルキル基であるモノエステル、ジエテルおよびトリエステルが含まれる。

更に、本発明化合物において遊離のフォスホン酸であるときは、塩を形成する。本発明の有効成分には化合物 (I) の薬理学上許容される塩が包含される。かかる塩としては具体的には、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩など無機塩基との塩、アンモニウム塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミンなどの有機塩基との塩、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等が挙げられる。

(製造法)

本発明の化合物は、つぎの反応式で示される方法によって製造することができる。



(式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ 及び  $n$  は前記に同じ、 $R^7$  は水素原子又は低級アルキル基を、 $X$  はハロゲン原子を意味する。以下同様)

本発明化合物 (I) は、一般式 (II) で示されるカルボン酸誘導体と 3 ハロゲン化リン (III) 及び亜リン酸又はその低級アルキルエステル (IV) とを反応させることにより得ることができる。ここに「ハロゲン原子」としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等である。

即ち、まずカルボン酸誘導体 (II) と亜リン酸又はそのエステル (IV) との混合液を例えば 60~120℃、好ましくは 80~110℃ で 5~30 分間反応させ、次いで三ハロゲン化リン (III) をこの混合液に加え、例えば 60~120

℃、好ましくは 80~110℃ 下数分乃至数時間加熱することにより行われる。反応の進行は、TLC (薄層クロマトグラフィー) (展開系; クロロホルム-メタノール) により、容易に確認できる。

このようにして得られたビスフォスホン酸エステルは、所望により加水分解することにより、対応するビスフォスホン酸に導くことができる。この加水分解は、通常濃塩酸中、加熱還流を行う。また、水を含まない溶媒中で強酸またはハロゲン化トリメチルシリル処理することができる。この方法は通常、市販の臭化水素酢酸をそのまま、あるいは適宜希釈したもの、四塩化炭素、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、トルエン等の溶

(3)

5

媒中ヨウ化トリメチルシランを溶解させたもの等が使用される。加水分解の温度は、冷却下乃至加温下が採用されるが、たとえば、ハロゲン化トリメチルシリルを用いて $-10^{\circ}\text{C}$ 以下の冷却下で処理するときは、部分的に加水分解された目的化合物が生成する。

ビスフォスホン酸を塩に導くには、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニアや有機アミン等の塩基を用いて、常法により処理する。

このようにして得られた本発明化合物(I)の単離、精製は、抽出、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を施すことにより行われる。

(発明の効果)

本発明によって提供される化合物(I)及びその塩は、骨吸収抑制効果を有し、また、骨吸収に起因する高カルシウム血症を抑制する効果を有している。また、優れた抗炎症作用、解熱鎮痛作用が認められる。

つぎに、本発明の化合物の高カルシウム血症抑制効果を試験方法と共に示す。

高カルシウム血症抑制効果

副甲状腺ホルモン投与による高カルシウム血症ラットを使用し、本発明の化合物を投与した場合の血清カルシウム量の低下効果を測定した。

試験方法:20時間絶食した5週齢雄ウイスターラットにハト1-34副甲状腺ホルモン(PTH, ペプチド研究所)を $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈内投与した。

PTHは0.1%BSA含有生理食塩水に溶解し、 $5\text{ml}/\text{kg}$ 投与した。正常対照群には0.1%BSA含有生理食塩水のみを同様に投与した。PTH投与45分後にラットをエーテル麻酔したのち開腹し、腹部大静脈より、真空採血管を用いて採血した。血液はただちに $4^{\circ}\text{C}$ 、3000回転、10分遠心し、血清を分離した。血清中のイオン化カルシウム( $\text{Ca}^{++}$ )濃度をただちに $\text{Ca}^{++}$ メーター(堀場製作所, セラ250)で測定した。

被験化合物は苛性ソーダおよび塩酸を用いて皮下投与用には $\text{pH}7.4$ の生理食塩水溶液となるように調整し、経口投与用には $\text{pH}7.4$ の蒸留水溶液 $5\text{ml}/\text{kg}$ となるように調整し、PTH投与72時間前に投与した。正常対照群、対照群には生理食塩水を同様に投与した。

結果は各群の平均S.E.で表わし、検定は各群間の比較を一元配置分散分析法で行った。なお危険率1%未満を有意とした。

結果;皮下投与および経口投与の結果を下表に示す。

	投与量 ( $\text{mg}/\text{kg}$ )	投与方法	N	血清 $\text{Ca}^{++}$ ( $\text{mmol}/\ell$ )
正常対照	—	po	5	$1.35 \pm 0.01$
対照	—	po	5	$1.43 \pm 0.01$
実施例1の化合物	0.001	sc	5	$1.38 \pm 0.02$

6

	投与量 ( $\text{mg}/\text{kg}$ )	投与方法	N	血清 $\text{Ca}^{++}$ ( $\text{mmol}/\ell$ )
	0.003	sc	5	$1.26 \pm 0.02^{**}$
	0.01	sc	5	$1.08 \pm 0.02^{**}$
	3	po	5	$1.35 \pm 0.01$
	10	po	5	$1.26 \pm 0.03^{**}$

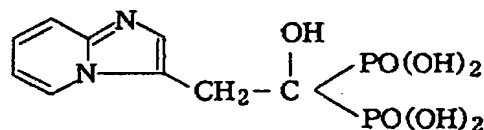
平均値 $\pm$ S.E.,  $^{**}; P < 0.01$

以上のように、本発明化合物がすぐれた血清カルシウム量の低下作用を示すことから、本発明の化合物が骨吸収を抑制することが明らかである。骨吸収の亢進が病態に重要な関与をしていると考えられている疾患にはPaget病、高カルシウム血症、癌の骨転移、および骨粗鬆症があげられる。さらに、慢性関節リウマチ等の炎症性関節疾患に伴う骨吸収の亢進(骨粗鬆化)も臨床上大きな問題である。本発明の化合物は、これらの疾患、病態に対して、骨吸収を抑制し、骨量の減少を防止あるいは骨吸収の亢進に伴う血清カルシウム値の上昇等を防止または低下させる薬剤として使用できる。

本発明化合物(I)及びその塩は、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容されうる担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として使用に供される。投与は錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤等の経口投与、注射剤、シロップ剤、軟膏剤、坐剤等の非経口投与のいずれであってもよい。投与量は投与対象、投与ルート、症状等によって異なるが通常成人1日当たり経口投与で $1\text{mg} \sim 1\text{g}$ また、経鼻、静脈、坐薬投与で $0.1 \sim 10\text{mg}$ が適当である。

(実施例)

以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。  
実施例1.



2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)酢酸・塩酸塩2.4g、亜りん酸2.0gクロロベンゼン25ml混合液を $110^{\circ}\text{C}$ で10分間攪拌した後、三塩化リン5.1gを徐々に滴下した。さらに $110^{\circ}\text{C}$ で8時間攪拌した後、クロロベンゼンをデカンテーションし、残渣に6N-塩酸45mlを加え、4時間還流した。冷後、活性炭処理を施し、得られた反応液を減圧濃縮した。得られた無色固体を水-メタノールから再結晶することにより、1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(フォスホン酸)1.3gを無色針状晶として得た。

このものの理化学的性状は以下のとおりである。

(i) 融点  $222 \sim 224^{\circ}\text{C}$ (分解) ( $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ より再結晶)

(ii) 元素分析値 ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

50

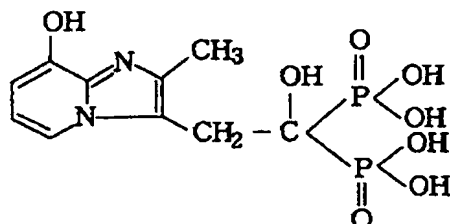
(4)

	C (%)	H (%)	N (%)	P (%)
理論値	32.64	3.96	8.46	18.71
実験値	32.45	3.91	8.65	19.05

(iii) 質量分析値 (m/z) :FAB Mass 323 ( $M^+ + 1$ )

実施例1と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例2.



1-ヒドロキシ-2-（8-ヒドロキシ-2-メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-イル）エタン-1,1-ビス（フォスホン酸）

理化学的性状

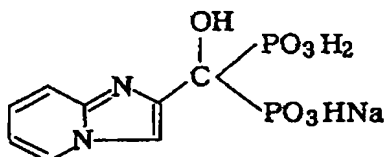
(i) 融点 260-264℃（分解）（MeOH-H<sub>2</sub>Oより再結晶）

(ii) 元素分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub> · 1 H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	P (%)
理論値	32.45	4.36	7.57	16.73
実験値	32.60	4.11	7.60	16.44

(iii) 質量分析値 (m/z) :FAB Mass 353 ( $M^+ + 1$ )

実施例3.



（イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル）カルボン酸・塩酸塩2.4g, 亜リン酸2.1gのクロルベンゼン25ml混合液を110℃で15分間攪拌した後、三塩化リン3.6mlを徐々に滴下した。さらに110℃で9時間攪拌した後、クロルベンゼン層をデカンテーションし、残渣に6N-塩酸30mlを加え6時間還流した。冷後、活性炭処理を施し、得られた反応液を減圧濃縮した。残渣を精製水20mlに溶かし、溶液を2N水酸化ナトリウム液でpH5として後、メタノール30mlを加え一晩室温にて攪拌することにより、ヒドロキシ-1-（イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル）メタン-1,1-ビスフォスホン酸・1ナトリウム塩0.44gを得た。

このものの理化学的性状は以下のとおりである。

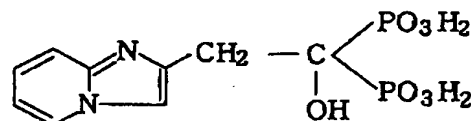
(i) 融点 270℃以上（分解）（MeOH-H<sub>2</sub>Oより再結晶）

(ii) 元素分析値 (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>Naとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	29.11	2.75	8.49
実験値	29.38	3.06	8.60

(iii) 質量分析値 (m/z) :FAB Mass 331 ( $M^+ + 1$ )

実施例4.



10 実施例1と同様にして2-（イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル）酢酸・塩酸塩0.88gより1-ヒドロキシ-2-（イミダゾ [1,2-a] ピリジン-2-イル）エタン-1,1-ビス（フォスホン酸）0.2gを得た。

理化学的性状

(i) 質量分析値 (m/z) :FAB Mass 323 ( $M^+ + 1$ )(ii) 核磁気共鳴スペクトル (D<sub>2</sub>O, TMS内部標準)(iii)  $\delta$  :3.40 (2H, t, J=12Hz),

6.94 (1H, t, J=6Hz ピリジン環-H),

7.20~7.60 (2H, ピリジン環-H),

7.84 (1H, s, イミダゾール環-H),

8.10~8.20 (1H, ピリジン環-H)

(処方例)

つぎに、本発明の医薬の処方例を挙げる。

錠剤：

実施例1の化合物	5mg
ラクトース	119mg
トウモロコシデンプン	67mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4mg
30 ステアリン酸マグネシウム	1mg

全 量 200mg

実施例1の化合物5g, ラクトース119g, トウモロコシデンプン67gを均一に混合し、混合物にヒドロキシプロピルセルロース10% (W/W) 水溶液40mlを加え、得られた混合物を湿式顆粒化した。こうして得られた顆粒をカルボキシメチルセルロースカルシウム4gおよびステアリン酸マグネシウム1gと混合し、混合物を1錠200mgの錠剤に打錠する。

カプセル：

40 実施例1の化合物	5mg
結晶セルロース	50mg
結晶ラクトース	144mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

全 量 200mg

上記各成分1000倍量を混合し、ゼラチンカプセルに充填して1カプセル200mgのカプセルを製造した。